Lane Medical Library

Aus der III. Medizinischen Universitäts-Klinik Berlin
Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Goldscheider

Erfahrungen mit Nitroscleran

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin
vorgelegt von

Ernst Lichtenstein
aus Charlottenburg

Tag der Promotion: 17. August 1925

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg Schillerstr. 44.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Lubarsch
Referenten: Privatdozent Oberarzt Dr. Mosler
Prof. Dr. Goldscheider

Die Arteriosklerose, verbreitet und durchforscht wie wenige Krankheiten*, ist ihrem Wesen nach ungeklärt; ein Heilmittel ist noch nicht gefunden. Aber täglich fordern die Zahl ihrer Opfer, die Qual ihrer mannigfachen Symptome zu Versuchen mit neuen Mitteln auf, und seien es auch nur Kombinationen alter.

Im Jahre 1901 veröffentlichte Trunecek (Prag) (1) die Zusammensetzung eines von ihm auf Grund von Analysen von Hoppe-Seyler aus dem Jahre 1877 (2) hergestellten „anorganischen Serums" gegen Arteriosklerose. Es handelte sich um eine 6,02 %ige, also hoch konzentrierte, hypertonische Lösung von K· SO_4", CO_3", PO_4"' und überwiegend (4,92 %) NaCl in destilliertem Wasser, die subcutan — und zwar zu je 1, steigend auf 2 ccm — (später auch per os) gegeben werden sollte. Die Erfolge, von Lévi (3) und seinen Mitarbeitern bestätigt, bezogen sich vor allem auf das Nachlassen der subjektiven Beschwerden. Letzterer stellte außerdem nach 57,4 % der Injektionen eine erhebliche Blutdrucksenkung (20 mm Hg und darüber) fest.

Ein im 16., (4) 17. (5) und 18. (6) Jahrhundert als Anodynum und Diuretikum viel gebrauchtes Mittel, den Salpeter, führte Lauder-Brunton (7) 1902 in die Behandlung vorwiegend der mit Hypertonie einhergehenden Arteriosklerosen ein. Er fügte eines der seit 1883 (8), gegenüber Amylnitrit und Nitroglycerin allerdings nur wenig verwendeten, Alkali-Nitrite (Kalium oder, wenn dieses nicht erhältlich, Natrium nitrosum) hinzu. Um die Entstehung von Uebelkeit erregender salpetriger Säure im Magen zu verhindern, gab er ferner noch eine größere Menge Kalium bicarbonicum hinzu. Er ließ diese nach ihm benannte Mischung:

Kalium bicarb.	1,8
Kal. (oder Natr.) nitros.	0,03
Kalium nitric.	1,2

jeden Morgen nüchtern in $^1/_2$ Ltr. Wasser trinken.

---

*) Vgl. z. B. die Zusammenstellung von Jores in Henke-Lubarsch, Handb. der spez. pathol. Anatomie, 1924.

Die subkutane, kurartige Darreichung des Natrium nitrosum dürfte auf H. Schlesinger (9) zurückgehen. Dieser behandelt seit 1911 besonders Fälle von Claudicatio intermittens mit einer 2%igen Nitritlösung, von der er täglich zuerst $^1/_2$, dann 1 ccm injiziert. Eine Kur umfaßt etwa 20—30 Injektionen. Er berichtet, glänzende Erfolge damit erzielt zu haben.

Im Jahre 1923 hat Romberg (10) — wohl in Anlehnung an die Mendelsche „peringuale Applikation der Medikamente" (11) vorgeschlagen, bei Behandlung der Hypertonie die Lauder-Bruntonsche Mischung in nur der Hälfte Menge Wasser langsam, schluckweise während $^1/_2$ Stunde nehmen zu lassen.

Die Firma Tosse (Hamburg) brachte August 1924 unter leider gemeinsamen Namen zwei Präparate in den Handel: Nitroscleran oral ist ein Pulver, das — nach Angabe der Firma — mit Saccharum als Corrigens die Salze der Lauder-Bruntonschen Formel derart gemischt enthält, daß ein der Packung beigegebenes, 3,11 g fassendes Meßglas: Kal. nitric. 1,2; Kal. bicarb. 1,8; Natr. nitros. 0,03; Sacchar[1]. 0,8 g enthalten soll. Die Gebrauchsvorschrift stimmt mit der von Romberg überein. Das zweite Präparat, zur subkutanen und intravenösen Injektion, wird in drei Stärken herausgegeben. Es liegt eine wäßrige Lösung folgender Salzmengen[2] vor:

	$NaNO_2$	NaCl	$NaHPO_4$[3]	$KHOP_4$[3]
Stärke I	2,0 %	0,4 %	0,36 %	0,2 %
Stärke II	4,0 %	0,4 %	0,36 %	0,2 %
Stärke III	10,0 %	0,4 %	0,36 %	0,2 %

Sie wird in fertigen Ampullen mit durchschnittlich 1,27 ccm[4]

1. Diese Zahl wurde von Verf. durch Subtraktion vom durch Wägung festgestellten Gesamtgewicht der ein Meßglas gestrichen füllenden Masse ermittelt.

2. Für die kleineren Stärken durch Analysen des Chem. Staatslaboratoriums Hamburg bestätigt.

3. Diese beiden Formeln habe ich unter Benutzung der Ionen- und Molekelprozentzahlen der Analysen des chem. Laboratoriums errechnet.

4. Nach Messungen (mittels Pravazscher Spritze) an 15 Ampullen.

versandt. Die aufgedruckten Bezeichnungen der Stärken mit „0,02“, „0,04“ und „0,1“ beziehen sich also auf die Menge Natrium nitrosum[5], die in 1 ccm enthalten ist. Dieses Salz genügt bereits in der I. Konzentration, als 0,3 normal (gegenüber den bekanntlich 0,015 n physiologischen Kochsalzlösung), auf menschliches Serum hypertonisch zu wirken; eine Eigenschaft, die noch verstärkt wird durch die Anwesenheit von Kochsalz und Alkali-Phosphat. Letzteres Anion ist in bemerkenswerter Menge hinzugefügt, 4mal soviel wie im Trunecek-Serum, das bereits 20fach hierin die Tyrodesche Lösung übertrifft. Offenbar haben die Ergebnisse der Embdenschen Untersuchungen (14) über die leistungssteigernde Wirkung der Phosphate hier maßgebend mitgewirkt.

Die „verblüffenden“ Erfolge Kafkas (15) mit Nitroscleran regten zur Nachprüfung an. Wir haben bei 25 Männern, die wegen verschiedener arteriosklerotischer Beschwerden an der III. Medizinischen Universitäts-Poliklinik der Nitroscleran-Behandlung unterzogen wurden, dessen Wirkungsweise studiert; es wurde, soweit das bei unserem poliklinischen Material möglich ist, dauernd der Blutdruck kontrolliert und durch sehr eingehendes Befragen der Patienten der Verlauf der subjektiven Beschwerden festgestellt.

Unsere so gewonnenen Erfahrungen sollen zunächst in Form einer Tabelle übersichtlich dargestellt werden. Im Anschluß daran wollen wir einige Fälle genauer betrachten, und zwar diejenigen, die Mißerfolge gebracht haben, weil wir hoffen, aus ihnen am ehesten die Grenzen und Bedingungen der Anwendbarkeit des Mittels herleiten zu können. Endlich soll das Bild der Nitroscleranwirkung in kurzen Zügen skizziert und versucht werden, allgemeine Regeln für seine Verwertung in der Praxis aufzustellen.

---

5. Die von der Firma beliebte Bezeichnung Desoxynitrat unterstellt, ohne daß Beweise geliefert werden, die keineswegs sichere (12) Strukturformel —O—N=O für Nitrit.

Erläuterungen.

1* Geordnet nach dem angewandten Medikament und im übrigen der Inbehandlungsnahme entsprechend.

2.* Die eingeklammerten Zeitangaben gelten der Dauer der Beschwerden (bis zur Einleitung der Nitroscleran-Kur).

4.* Nur die an unserer Poliklinik vorher verordneten oder laut Inaugenscheinnahme von Rezepten anderer Kollegen bezw. glaubwürdigen Aussagen der Patienten bereits angewandten Arzneimittel wurden berücksichtigt.

5.* u. 6.* Zum besseren Vergleich wurden die Mengen auf das beiden Präparaten gemeinsame Natrium nitrosum bezogen.

7.* Ein Teil der Patienten war bei Abschluß dieser Uebersicht noch in Nitroscleran-Behandlung; andere — besonders aus dem Beginn unserer Beobachtungen — wohl über das notwendige Maß hinaus. Eine Norm ist aus dieser Rubrik nicht abzuleiten.

8.* Diese, zur Abwehr von Nebenerscheinungen, seltener auch zur Unterstützung des Nitroscleran, — meist erst gegen Ende der Kur — verwendet, haben keinen sichtbaren Einfluß auf dessen Wirkungs-Richtung und -Stärke ausgeübt. Beachtenswert ist immerhin die Unschädlichkeit derartiger Kombinationen.

9.* Der Blutdruck, T. R. (Abkürzung für Tonus Riva-Rocci), wurde mittels des Aerometers nach Neubauer an der A. brachialis bestimmt, bei Pat. 4 u. 8—12 im Sitzen, bei den übrigen im Liegen. Letzteres geschah, um Abweichungen von der Herzhöhe und etwaige Muskelspannungen auszuschalten. Allerdings würde diese Fehlerquelle, wenn man die Masing (22) schen Zahlen für Blutdruck bei Muskelarbeit zugrundelegt, höchstens 5 mm Hg ausmachen. An dem Sinn der jeweiligen Vergleichswerte würde also nichts geändert. Eher ist ein Fehlschluß infolge der Tatsache denkbar, daß nur in Fall 1, 5, 6 u. 22—25 der Anfangsdruck aus dem Mittel mehrerer Messungen (an mindestens 3 Tagen) berechnet, in allen übrigen Fällen aber eine einzige zugrunde gelegt wurde. Die zum Krankheitsbild — der blanden Hypertonie wenigstens — gehörigen Schwankungen hatten generell eingerechnet werden sollen. Eine Schlußfolgerung aus dem Gesamtresultat ist gleich-

wohl, da aus Gründen der Wahrscheinlichkeit sich dieser Fehler kompensiert, erlaubt. Maximal- und Minimaldruck wurden mittels Auskultation, der erstere noch unter Zuhilfenahme der Palpation, ermittelt, derart, daß der jeweils höhere Wert angenommen wurde. Die Zahlen der Kolumne 9b) stellen jede das arithmetische Mittel der während der Nitroscleran-Behandlung gemessenen Blutdrucke des betreffenden Falles dar mit Ausnahme derjenigen, die innerhalb 16 Stunden nach einer Injektion gefunden wurden. So glaubten wir die Dauerwirkung demonstrieren zu können. „m. T." bezeichnet den mittleren Blutdruck (arithmetisches Mittel zwischen Maximal- und Minimaldruck), eine Vergleichsgröße, die uns als Resultante aus der lokalen Gefäßspannung (diastolischer Druck) und dem aus der Stärke der Herzkontraktion mit erschließbaren Tonus im Gesamtgefäßgebiet (systolischer Druck) besonders wichtig erschienen ist.

11.* Hier sind alle während der Nitroscleran-Kur aufgetretenen Veränderungen mitgeteilt, auch wenn das Zusammentreffen ein zufälliges sein mochte. Eine Causalbeziehung läßt sich bei der Kompliziertheit des Mittels wohl in jedem Falle konstruieren. So kann man für das bei Fritz K. (Nr. 8) aufgetretene Ulcus varicosum eine bei Amylnitrit durch Burton-Opitz (23) beobachtete Verlangsamung des Blutstroms in der Femoralvene verantwortlich machen. Beweisend ist aber nur die Häufung von ähnlichen Erscheinungen bei vielen Patienten. Da die Zahl der behandelten Fälle an sich nicht groß ist, wurde einstweilen jedes Symptom, das auch erst später Beachtung finden kann, vermerkt.

Wir gehen nun dazu über, die Fälle 10, 12, 14 und 22, deren Behandlungsergebnis in der Tabelle mit „nicht geheilt" charakterisiert ist, etwas ausführlicher zu beschreiben.

Fall 10. Julius M., 64 Jahre, früher Lokomotivführer, hat seit 15 Jahren Diabetes mellitus und seit vielen Jahren Reißen in den unteren Extremitäten. Vor 4 Jahren begannen brennende Schmerzen in der Herzgegend, die, über die ganze Brust und ins Kreuz ausstrahlend, beim Gehen und körperlichen Anstrengungen auftreten und nur auf Nitroglycerin-Tropfen augenblicklich nachlassen. Seit 3 Monaten Schmerzen im linken Bein beim Gehen.

Nicotin-Abusus. Vor 40 Jahren Go.

Status (24. IX. 24) Klein, adipös, gelblich-blasse Hautfarbe, Olecranon-Tophi. Cor.: 4 cm nach rechts, 11 cm nach links von der Medianlinie (röntgenologisch); Aorta = 5 cm Töne leise; II. Aorten-Ton accentuiert. Blutdruck (Tonus Riva-Rocci)* 150/75; Urin: Saccharum + (1,4 %), keine Acidosis; kein Albumen. Sonst o. B.

Behandlung. 26. IX.: N.** 0,02 intravenös. Am Nachmittag Kopfschmerz und Mattigkeit. Brennen in der Brust etwas gebessert.

28. IX. bis 2. X.: Furunkel a. Naseneingang; mit Staubinde und essigs. Tonerde behandelt.

1. X.: N. 0,02 iv., 2. X.: 0,04 iv.; 3. X.: 0,03 iv. Am 3. X. nachm. beschwerdefrei. 4. X.: Heftige Schmerzen. N. 0,05 sc. Danach beschwerdefrei, bis am 6. X. morgens. (beim Tragen von Wäschekorb) Schmerzen auftraten. N. or. 1 Meßglas*** u. 0,004 iv. Danach matt und müde. Nachts viel Reißen.

7. X.: N. or. 0,03. Abds. heftige Schmerzen.

9. X.: N. 0,03. iv. Danach im allgemeinen Wohlbefinden, aber abends Kopfschmerzen.

10. X.: N. 0,03 iv. Am Nachmittag und nächsten Morgen leichtes Kriebeln in der Herzgegend. Fühlt sich matt.

11. X.: N. 0,04 im.; 12. X.: N. or. 0,03.

13. X.: N. 0,04 im. Danach ziemlich matt und schwach, Schwere im lk. Fuß u. wieder mäßig starkes Brennen auf der Brust.

14. X.: N. 0,02 sc.; 0,02 iv.

15. X.: N. 0,02 im.; 0,02 iv.

16. X.: N. 0,04 iv.

17. X.: N. 0,03 iv. Seit dem 14. X. täglich heftige Schmerzen. Dazu jetzt Mattigkeit, Kopfdruck.

18. X.: keine wesentliche Besserung.

Die Zuckerausscheidung wurde wiederholt kontrolliert und ergab stets Gleichgewicht der Einnahmen und Ausgaben, keine Aceton-Körper. — Wir haben es mit einem älteren Manne (Juden) zu tun, der — von Rasse prädisponiert — durch Berufs- und Genußschädlichkeiten jene Konstitution erreicht hat, die man als Arthritismus zu bezeichnen pflegt. Diabetes, Adipositas, Gicht, Arteriosklerose, Affektionen, deren eine genügt, die Herzbeschwerden hervorzurufen. Nitroglycerin half momentan; aber der Patient hatte selbst das Gefühl, krank zu bleiben, und fürchtete neue An-

---

* Der Kürze halber späterhin mit T. R. bezeichnet.

** Abkürzg. für Nitroscleran.

*** Weiter unten mit N. or. 0,03 und entsprechend bezeichnet.

fälle. Hier war, da die Diät allein, von so vielfachen Seiten beansprucht, nicht durchgreifend helfen konnte, Insulin-Behandlung indiziert, die aus äußeren Gründen unterblieb. Nitroscleran hatte zwar vorübergehende Besserung zur Folge — die übrigens auch ohnehin im Krankheitsverlauf vorkommt —, schuf aber so schwerwiegende Nebenwirkungen, daß die Behandlung nach etwas über 1 Monat abgebrochen wurde. Uebrigens hat Calcium-Duretin später ein klein wenig besser gewirkt, indem die Heftigkeit der Schmerzen abnahm. Ein Fehler war jedenfalls die schnelle Aufeinanderfolge der Injektionen und die — in den damaligen Anfängen der Nitroscleran-Behandlung geübte — kombinierte Medikation. Ohne diese Fehler wäre der Erfolg vermutlich ein leidlicher gewesen.

Fall 12. Sando D., 47 Jahre, Komponist.

Vor 18 Jahren Primär-Affect; 1 Hg-Kur. Seit vielen Jahren Sodbrennen; in den letzten 4 Jahren Gallenstein-Koliken. Vor einigen Jahren Reißen am großen Zeh. Vor 2 Jahren Ischias. Seit 5 Monaten ziehender Schmerz in der Gegend der Trapezii, nach vorn zum Brustbein und in beide Arme, mehr nach links ausstrahlend, jetzt auch den Hals entlang bis zum Gesicht ziehend. Diese Schmerzen treten nur beim Gehen und bei Anstrengungen auf und verschwinden in der Ruhe. Kann auf dem rechten Auge seit längerer Zeit nicht sehen.

Status: (2. XI. 24) Groß, kräftig, adipös. Meteorismus, Emphysem, Plmon.: r. Spitze geringe Schallverkürzung sonst o. B. Cor nicht verbreitert, Töne rein. T. R. 110/75. Hepar 2 Querf. vergrößert, Gallenbl.-Gegend etwas druckempfindlich. Tophi an der linken Ulna und den Patellen. Knieknirschen. Wa. R. (i. Blut) neg.

Spezialistische Augenuntersuchung: r. Cataract, Glaskörper-Trübung, chorioiditische Herde (wahrscheinlich luet. Aetiologie). Behandlung 5. XI.: N. 0,02 iv., Schmerzen danach unverändert. Abends etwas Uebelkeit. 6. XI.: 0,02 sc. Darauf etwas weniger Schmerzen, die sich mehr nach rechts ziehen. Am 7. wieder Beschwerden beim Treppensteigen, nicht ganz so stark wie sonst. 8. XI.: morgens N. or. 0,03; nachm. 0,04 iv. 17. XI.: die Schmerzen haben wieder zugenommen. Nach der letzten Injektion Uebelkeit, Erbrechen.

Eine zur sicheren Ausschließung einer etwa syphilitischen Aetiologie jener unbestimmten Beschwerden geplante Lumbal-Punktion konnte aus äußeren Gründen nicht durchgeführt werden. — Es handelt sich also um einen schon durch seinen Beruf überempfindlichen Mann mit chronisch geschwächtem Verdauungssystem. Ein Fehler war es vielleicht schon, die Behand-

lung ohne einen Liquor-Befund überhaupt einzuleiten. Keinesfalls hätte man mit der zweifellos stärker wirkenden intravenösen Injektion beginnen dürfen. Endlich ist der raschen Steigerung der Dosis, die wir damals unter dem Eindruck von Mitteilungen eines Vertreters der Firma vornahmen, ein Hauptteil der Schuld am Mißlingen der Behandlung zuzumessen. Es verdient erwähnt zu werden, daß der Patient später anderweitig mit Armbädern und Massage ergebnislos behandelt wurde.

Fall 14. Leo G., 65 Jahre, früher Schlächter.

Mit 26 Jahren Lungenentzündung. Später einmal Luftröhrenkatarrh. April v. Js. Operation: Dopqelseitigen Leistenbruch und Gewächs am Nabel. Im Okt. 23 nach Tragen von ca. 120 Pfund 20 Min. lang Atemnot. Seitdem jetzige Beschwerden: b. Gehen Schmerzen, in den linken Arm ausstrahlend, oder in beiden Waden, krampfartig. Nach Stehenbleiben und Ausruhen Verschwinden derselben.

Status. Kräftig an Knochen und Muskulatur. Cor-Masse (röntg.) 6,5 + 10,3; Aorta: 6,5. Töne rein. Periph. Arter. geschlängelt. T. R. 145/80. Pulmon o. B. Abdom.: alte Hautnarben, sonst o. B. — An beiden Olecrana linsen- bis erbsengroße Tophi.

Behandlung. 20. I.: N. 0,02 iv., ohne Wirkung. — 21.: 0,04 im.; Nachlassen der Wadenkrämpfe. — 22.: 0,03 sc. An diesen Tagen keine Beschwerden, die am 23. aber wieder in geringem Grade auftraten und an den folgenden Tagen in wechselnder Stärke und Lokalisation bestehen blieben. 25. u. 26.: je 0,03 oral. 28.: 0,03 sc. und 0,03 im.; 29.: 0,04 iv., gefolgt am Nachmittag von heftigstem Druck auf der ganzen Brust (Höhepunkt allerdings während schwerer Arbeit). An fast jedem der folgenden 13 Tage wurde abwechselnd N. im. (bis 0,1 pro dosi) u. oral (je 1 Meßgl.) dargereicht mit dem Erfolge, daß am 7. II. (nach Injektion von je 0,03 ccm in beide Glütaeen) besonders heftige Wadenkrämpfe auftraten, denen am 8. u. 9. vollständige Schmerzfreiheit folgte. Vom 12. II. bis zum Ende der Behandlung nahm der Patient täglich mehrmals (anfangs 2, dann 3 mal) Nitroscleran oral. Dabei nahm der Stuhl — bei allerdings gleichzeitig angeordneter vorwiegend vegetabilischer Kost — eine dünnere Konsistenz an (was mit der Abführwirkung des nüchtern zugeführten Wassers sowohl alsauch der des Salpeters erklärbar ist). Die Beschwerden änderten sich nur insofern, als sie jetzt mehr des Nachts auftraten. 17. II.: Aderlaß (200 ccm). Ab 18. II. Steigerung der oralen Tagesdosis (jeden Uebertrag um $^1/_2$ Glas); am 27. II. täglich 3mal $1^1/_2$ Glas. Die Beschwerden blieben im wesentlichen die gleichen; andererseits traten keiner-

lei Nebenwirkungen auf. Patient fühlt sich wohl; Blutdruck blieb auf niedriger Höhe (um 130 max.) 3. III. Leucotropin 10,0; ohne Wirkung. 5. III.: zu der oralen Medikation N. im. 0,02. Keine Nebenwirkungen. 6. III.: N. sc. 0,02. — Am Nachmittag ist Patient inmitten schwerer Arbeit (beim Schlachtgeschäft) plötzlich an Herzschlag verschieden.

Der Verlauf dieser Behandlung und ihr Ausgang zeigen aufs deutlichste den nur symptomatischen Wert des Nitroscleran (was die anderen gebräuchlichen — physikalischen wie arzneilichen — Mittel gegen Arteriosklerose übrigens auch sind). 4mal war der Patient mindestens 24 Stunden beschwerdefrei. Sein Allgemeinbefinden war dauernd günstig (sodaß er sogar noch 1 Tag vor seinem Tode einen Bekannten, der an Herzbeschwerden litt, zum Aufsuchen unserer Poliklinik veranlaßte), der objektive Befund, abgesehen von dem auf niedrige Werte zurückgekehrten Blutdruck, änderte sich in der ganzen Zeit nicht. Nebenwirkungen traten keine auf. Nur die aus den Herzmassen — trotz Berücksichtigung des etwas emphysematösen, kräftigen Körperbaues — zu entnehmende Dilatatio-cordis wies auf die bestehende Gefahr. Es war ein Fehler, das Nitroscleran in diesen Mengen zu reichen. Zwar betrug die höchste Tagesdosis in bezug auf Natrium nitrosum nur den 8. Teil der im Deutschen Arzneibuch hierfür vorgesehenen Menge. Auch eine etwaige cumulierende Wirkung anzunehmen, wie sie vom Nitroglycerin bekannt (17) ist, lag kein Grund vor; denn es fehlte jedes Symptom, das eine Intoxication: Schädigung des Blutes (Methämoglobinämie) oder der Leber (Hyperglobulie) (18) wahrscheinlich gemacht hätte. Anderseits aber war bereits in der 4. Woche nach Beginn der Behandlung ersichtlich, daß der Zustand im ganzen keine Besserung erfahren hatte. Die verschiedensten Kombinationen wurden erprobt, vergeblich. Dieser Patient hätte vielmehr einer anderen Medication (Purinderivate, Kampfer oder Jod z. B.) zugeführt werden müssen. Es ist anzunehmen, daß es gegen Nitroscleran refraktäre Personen gibt, solche, die auch nicht durch Nebenwirkungen darauf ansprechen. Die Ursache für diese individuelle Reaktionsfähigkeit bald auf dieses, bald auf jenes ähnlich wirkende Mittel — wir kennen das von den Antipyreticis — vermögen wir nicht anzugeben. Es bleibt natürlich die Möglichkeit, daß der Tod unabhängig von der vorangegangenen Therapie eingetreten ist, wie ja solche plötzlichen Todesfälle bei anginösen Beschwerden nichts Ungewöhnliches sind. Nur die Obduktion, evtl. chemische Organuntersuchung, hätte uns der Klarheit näher gebracht. Da sie leider nicht ausgeführt wurde, haben wir den Fall vorsichtshalber gewertet, als ob das Mittel bezw. die Art seiner Anwendung zu diesem

Ausgang beigetragen hätte, und dementsprechende Lehren daraus gezogen (darüber weiter unten). Endlich

Fall 22. Franz M., 61 J., pensionierter Stadtsekretär, hatte als 2-jähriges Kind Meningitis, mit 25 Jahren Angina, später jahrelang viel Kopfschmerzen, mit 26 Jahren Ischias, davon jetzt noch bisweilen Reißen, mit 31 Jahren Lungenspitzenkatarrh, seit 25 Jahren anfangs jede Woche, jetzt in mehrmonatigen Intervallen auftretende Gallenstein-Koliken (zuerst mit Gelbsucht). Seit 2 Jahren Knoten in der Gegend d. Interphalangeal-Gelenke. Seit $^1/_2$ Jahr ständig leichter Druck auf der Brust und — besonders zu Anfang des Gehens — kriebelnder, mit Angt verbundener Schmerz in der Herzgegend, der bis in die Kehle ausstrahlt. Dabei kleiner Puls und Beklemmngsgefühl.

Status. Kräftig, adipös. Thorax faßförmig. Supraclaviculargruben luftkissenartig ausgefüllt. Tiefstand d. untere Lungengr. Ueber dem r. Apex lautes, hauchendes Expirium Pulmones, sonst o. B. — Cor.: I. Mitralton unrein. Grenzen normal. T. R. 140/92. Mund- und Rachenhöhle: Pharyngitis. Abd. stark gespannt, in der Gallenblasengegend druckempfindlich. Nervensystem: Patellarreflexe lebhaft; sonst o. B. An mehreren Interphalangealgelenken, dem r. Epicondylus medialis femoris und der linken Patella Tophi. Im linken Kniegelenk feines Knirschen.

Behandlung. 21. III. 25: N. 0,02 sc., 22. III.: stärkere Beschwerden. 24. III.: N. 0,015 or. Beschwerden in der Brust geringer, dafür mehr im linken Arm. An diesem und dem folgenden Nachmittag etwas Kopfschmerzen. Der Druck tritt nur noch für höchstens 1 Stunde am Tage auf. 26. III. bis 4. IV.: täglich N. or. in Mengen von 0,075 (nur am letzterwähnten Tage) bis 0,03, und zwar am 2. und 3. auf die Zeit vor dem Mittag und vor dem Abendbrot verteilt, sonst immer vor dem Mittag. Nur am 29. hatte Patient nichts eingenommen; an diesem Tage war er gerade durch seinn Amt als Wahlvorsteher bei der Reichspräsidentenwahl mehr beansprucht, und von hier an datiert, nachdem der 27. III. ganz beschwerdefrei verlaufen war, eine Verschlechterung. Mattigkeit (allerdnigs schon am 28. begonnen) trat stärker auf. Die Dauer des Drucks erstreckte sich über mehrere Stunden täglich. Dazu kamen am 31. nachm. heftige Kopfschmerzen (1 Std. lang, die dann von Brustbeschwerden abgelöst wurden), die sich am 2. u. 4. IV. wiederholten. Wegen der Müdigkeit besonders nahm er ab 2. IV. täglich 3 Diuretin-Tabletten. Außerdem erhielt er am 4. IV.: 0,01; am 6. IV.: 0,02; am 8.: 0,01 N. iv. Der Blutdruck blieb unter Diuretin unbeeinflußt (zeigte starke Schwankungen, stieg sogar etwas im Durchschnitt). Die Mattigkeit wich allerdings; die Beschwerden

wurden schwächer, ohne aber zu verschwinden. Als am 9. IV. die Medikation zunächst bis auf weiteres ganz und gar ausgesetzt wurde, stellten sich 3 Tage darauf wieder heftigere Herzbeschwerden ein, und wir gaben einstweilen diese Behandlung auf.

Ein Patient also mit überempfindlicher Hirnhaut, wie die überstandene Meningitis und die jahrelangen Kopfschmerzen erkennen lassen, reagierte auf Nitroscleran zwar mit einer deutlichen Besserung seiner Beschwerden, aber zugleich mit Nebensymptomen so unangenehmen Grades, daß wir den Fall als mißlungen ansehen müssen. Die Mattigkeit ist im Sinne von Binz (19) als zentrale Nitritwirkung und zwar so zu erklären, daß erst eine Dosis, die bereits die psychomotorischen Zentren angriff, den Tonus des Vasoconstrictoren-Centrums genügend herabsetzte. Die Kopfschmerzen traten gerade auf, als — wie wir annehmen — (bei lokaler Prädisposition) infolge der nach den Versuchen von Schloß (17) primären Coronar-Erweiterung eine relative Anämie* im Gebiet von Gefäßen des Kopfes sich einstellte Auch ist daran zu denken, daß letztere ihrerseits bereits arteriosklerotisch verändert gewesen sein konnten**.

Ein den 4 vergeblich behandelten Fällen gemeinsames Neben- (ätiologisch vielleicht Haupt-) Symptom war die Gicht. Auffallend war auch die gleichsam hüpfende Art, in der der Schmerz seinen Ort wechselte, wie wir sie von der atypischen „metastatischen" (21) Form der Gicht, die hier — teils ursprünglich, teils geworden — vorlag, kennen. Wir sind zwar nicht berechtigt, jener Diathese allgemein einen das Nitroscleran contraindicierenden Charakter zuzuschreiben; dagegen sprechen unsere Erfolge in 8 anderen mit Gicht komplizierten Arteriosklerosen (s. Tabelle). Dennoch dürfen wir wohl behaupten, daß die Gicht dieser Therapie besondere Schwierigkeiten bereiten kann.

Es geht aus dem bisher Mitgeteilten folgendes über die Wirkungen des Nitroscleran hervor.

---

* Diesen Ausdruck las ich bei Rothberger in Lüdke-Schlayer, Lehrbuch der pathol. Physiologie 1922, S. 370.

** Ueber die Ursachen des arteriosklerotischen Schmerzes s. Goldscheider (20).

Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Applikationsarten zunächst läßt sich nur hinsichtlich des Grades erkennen. Wir wollen dies zahlenmäßig an Hand des Blutdruckes dartun.

Tabelle II.

Die Anzahl Patienten, bei denen Blutdrucksenkung gefunden wurde.

	syst.	diast.	mittl.
b. oral. M.	66,7 %	66,7 %	66,7 %
b. parent. M.	100 %	50, %	100 %
b. comb. M.	61,1 %	61,1 %	61 %

Tabelle III.

Das Maß, um das der Blutdruck durchschnittlich herabgesetzt wurde.

	syst.	diast.	mittl.
b. oral. M.	8,0 %	0 %	5,2 %
b. parent. M.	8,1 %	2,9 %	6,3 %
b. comb. M.	4,4 %	4,7 %	4,5 %

Danach scheint Nitroscleran oral zugleich mehr den diastolischen, die Injektionskur besonders den systolischen Druck zu beeinflussen, während die combinierte Methode sich weniger bewährt hat; unter letztere fallen auch die 4 ohne Erfolg behandelten Fälle.

Der Blutdruck wurde für längere Zeit bei 76 % der behandelten Patienten gesenkt, und zwar — unter Einrechnung auch der nicht oder entgegengesetzt beeinflußten — um durchschnittlich 4,9 %.

Das Allgemeinbefinden besserte sich — bei dem den Präparaten gemeinsamen alkalischen Charakter vielleicht als Ausdruck einer Neutralisation saurer Stoffwechselprodukte* — meist erheblich. Der Appetit nahm zu, der Stuhl wurde regelmäßig, der Schlaf andauernder und ruhiger. Die Hauptbeschwerden wurden in 68 % vermindert, in 16 % der Fälle auf mindestens 1 Monat überhaupt beseitigt. Das Präparat hat sich insbesondere bei anginoiden Beschwerden bewährt, ferner bei arteriosklerotischem Schwindel und Kopfschmerz und bei Claudicatio intermittens.

---

* Vgl. Trunecek (1).

Nun zu den Nebenwirkungen. Es scheint eine Eigenheit der parenteralen Form des Nitroscleran zu sein, Schmerzen in gichtischen Gelenken auslösen oder verstärken zu können, sei es, daß Eiweißabbaustoffe, unter der Einwirkung der hypertonischen und teils körperfremden Substanz aufs Gewebe entstanden, unspezifisch (s. Bier) (25) reizen oder daß — entsprechend der Cohn(26)schen Gicht-Hypothese — die reichliche Natrium-Zufuhr vermehrte Tophus-Bildung zur Folge hat. Mit der Alkalisalz-Anreicherung in Zusammenhang zu bringen ist — wie man aus Luithlens (27) Tierversuchen schließen darf — sicherlich das bei 40 % unserer Patienten beobachtete Auftreten leichter grippaler Affektionen (auch Frunecek (1) erwähnt bei einem der 4 von ihm mitgeteilten Fälle eine „grippe intercurrente"). Doch wirkt die der Dilatation der Hautgefäße zufolge chronisch vermehrte Wärmeabgabe in demselben Sinne. Im Anfang der Behandlung, bei kleineren Dosen, trat oft eine vorübergehende Verstärkung der Beschwerden und des Blutdrucks auf. Dies würde, zusammengehalten mit dem Arndt-Schulz (28) schen Gesetz, entgegen der Ansicht von Brunton, Amez-Droz und François-Franck (cit. bei Cushny) 29) die These stützen können, daß die Nitrite auf die constrictorischen (seien es Nerven-, seien es Muskel-) Elemente wirken. Auch die übrigen Nebenwirkungen sind der Nitrit-Componente zuzuschreiben: selten Schmerzen, häufiger Hitzegefühl im Kopf, Mattigkeit, Herzklopfen (letzteres als Ausdruck einer Tonus-Herabsetzung des Vagus-Centrums, wie sie Blutdruckabfall zur Folge hat*). Man kann sie durch richtige Dosierung ausschalten. So kamen wir zu folgenden Behandlungs-Regeln:

1. Man behandle entweder mit Nitroscleran oral oder parenteral. Im Anschluß an letztere Kur kann man kleinere Dosen von ersterem ($^1/_4$ Meßglas jeden Uebertag) folgen lassen. Andere Kombinationen unter sich sind unvorteilhaft, ebenso Verquickungen der verschiedenen parenteralen Applikationsformen. Dagegen ist die gleichzeitige Darreichung von Calcium-Diuretin und Perichol als schadlos, obschon wohl nicht erfolgsteigernd, erprobt.

---

* Vergl. die Versuche von Bernheim und Filehne (citiert bei Cushny (29).

2. Man beginne die orale Behandlung mit $^1/_1$ Meßglas täglich morgens nüchtern, in 4 Eßlöffel Wasser aufgelöst, innerhalb von 8 Minuten zu trinken. In gleicher Weise sind auch sonst die verordneten Dosen der aufgedruckten Gebrauchsvorschrift anzupassen.

3. Die parenterale Kur ist mit 0,02 subcutan zu beginnen. Das behandlungsfreie Intervall betrage 2 oder mindestens 1 Tag.

4. Man steigere langsam! Jede Dosis ist mindestens 1mal zu wiederholen! Man halte sich mehr an das Befinden und den klinischen Eindruck des Patienten als an den Blutdruck. Konstantbleiben des letzteren ist keine Indikation zu energischerem Vorgehen.

5. Man darf N. oral über den Tag verteilt, etwa dreimal täglich $^1/_8$ oder $^1/_4$ Glas vor den Mahlzeiten geben, ohne indes die Gesamtdosis von 1 Glas zu überschreiten.

6. Bei intermittierendem Hinken scheint intraglutäale Applikation besonders wirksam zu sein.

7. Intravenöse Applikation im Anschluß an subcutane kann den Erfolg vermehren.

8. Die Dauer einer Kur ist auf 6—8 Wochen zu bemessen. Nach Ablauf derselben Zeitspanne darf man sie wiederholen.

Zusammenfassung.

25 Fälle reichen nicht aus, ein sicheres Urteil über ein Präparat zu begründen. Soviel aber kann man aus unserem im ganzen ermutigenden Erfahrungen mit Nitroscleran schließen, daß hier ein wichtiges Mittel gegen die Beschwerden der blanden Hypertonie und der Arteriosklerose vorliegt. Männer wie Askanazy, Krehl und C. Hirsch(30) haben — bei Angina pectoris wenigstens — das Diuretin als relativ bestes Dauermittel empfohlen. Unsere Beobachtungen berechtigen zu der Hoffnung, mit dem Nitroscleran ebenso gute, in manchen Fällen sogar bessere Erfolge erzielen zu können. Ja es scheint, als ob man den Indikationsbereich des Mittels noch weiter ziehen könnte. Hierüber und über unsere weiteren Erfahrungen mag in einer folgenden Arbeit berichtet werden.

Für die Anregung zu dem Thema bin ich Herrn Oberarzt Dr. Mosler, für die bereitwillige Ueberlassung von Material der Firma Tosse zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Semaine médicale; 1901; p. 137.
2. Hoppe-Seyler: Allgemeine Biologie 1877; S. 438.
3. Gaz. hebd. de médec. et de chir. 1901; p. 949. — Comptes-rendus des Séances de la société de biologie 1901, 14 déc.; 1902, 11 janv. — Presse médicale 1902, p. 51 u. 63.
4. E. v. Meyer, Geschichte der Chemie (4. Aufl., 1914); S. 50.
5. Christian Gunther: „De Nitro, eius natura et usu in medicina" (1694).
6. Schelhamer: „De Nitro ...." (1702);
   J. A. Dettmer: „De Nitri virtute temperante". (1754).
7. Deutsch. med. Wochenschr. 1902; S. 280.
8. Reicher u. Mitchell, Amer. journ. med. soc. 1880; Bd. 80; S. 158.
   M. Hay, Practitioner 1883; Bd. 30, S. 179.
9. Med. Klin. 1921; Nr. 30.
10. Deutsch. med. Wochenschr. 1923; Nr. 44.
11. Münch. med. Wochenschr. 1922; S. 1593.
12. Oppenheimer-Matula, Kurzes Lehrbuch der Chemie 1923; II. Hauptt., S. 97 u. 100. —
    Ephraim, Anorganische Chemie 1923; S. 546 u. 550.
13. Pflügers Archiv 1912, S. 273.
14. bes. Embden, Grafe u. Schmitz: Zeitschr. f. physiol. Chemie 1921; Bd. 113, S. 67.
15. Med. Klinik 1924; Nr. 35.
16. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, herausgeg. von v. Schjerning, Bd. VIII; S. 8.
17. Schloss: Dtsch. Arch. f. klin. Medizin 1913, S. 310.
18. Steiger: Med. Klin. 1912; S. 1746.
19. Binz, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1887, Bd. 13, S. 133,
20. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie 1910, Bd. 13, S. 1,
21. Garrod: Die Natur u. Behandlung der Gicht (übers. von Eisenmann) 1861; S. 346.

22. Masing: Dtsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 74; S, 253,
23. Burton-Opitz; Quarterly Journal of Exp. Physiology 1912; 5; 325 (cit. nach Cushny 1. c. 29).
24. vgl. Zimmer: M. m. W. 1921; S. 540.
25. S. Cohn: Die Gicht. Ihr Wesen und ihre Behandlung. Berlin 1913.
26. Arch. exp. Path. u. Pharm. 1912; 68; 209.
27. Arndt: Die Neurasthenie (1885) u. Biolog. Studien (1892). Schulz: Zur Lehre von der Arzneiwirkung. Virch. Arch. Bd. 108, Nr. 32. Beides cit. nach Bier, M. m. W. 1921; S, 166
28. Heffter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. I, S. 844. (In dem dortigen Abschnitt sehr viel Literaturangaben).
29. C. Hirsch in Pentzoldt-Stintzing: Handbuch der gesamten Therapie, Bd. III, S. 497.

Ferner wurden gebraucht:

30. Grossmann u. Sandor: Zur klin. Pharmakologie des Nitroglycerins. Klin. Wochenschrift 1923; S. 1833.
31. Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1924.
32. Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel. 1898.
33. Meyer-Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie 1922.
34. Neugarten: ... Einfluß der ... Phosphorsäure auf ... Leistungsfähigkeit der Muskeln. Pflügers Archiv f. Physiologie 1919, Bd. 175, S. 94.
35. v. Recklinghausen: Unblutige Blutdruckmessung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, Heft 6, S. 375 ff.
36. Revue in „Wiener Med. Presse"; 1904 ; 225.
37. Rolly und Christjansen: Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 1914, Bd. 77, S. 34. Beitrag zum Stoffwechsel im Kochsalzfiebur.
38. Schlesinger: Die Krankheiten des höheren Lebensalters. 1914.

Lebenslauf.

Verfasser wurde am 20. Januar 1900 zu Culmsee (Westpr.) als Sohn eines Apothekers geboren. Nach dem 1901 erfolgten Tode des Vaters übersiedelte die Familie nach Charlottenburg. Hier besuchte Verf. 1906 bis 1918 das städtische Schiller-Realgymnasium, bestand Ostern 1918 die Reifeprüfung und studierte alsdann 10 Semester Medizin an der Berliner Universität. 1920 legte er die Vorprüfung, 1923 das Staatsexamen daselbst ab. Anschließend absolvierte er das praktische Jahr, indem er zunächst 3 Monate an der Privat-Frauenklinik des Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Straßmann, alsdann an der III. medizinischen Universitäts-Klinik (Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Goldscheider) arbeitete. Auch seit seiner am 9. Januar 1925 erfolgten Approbation als Arzt ist er weiter an der letztgenannten Klinik als Volontär tätig.